

© МАКАРЕНКО Е.В., 2005

ВАРИАНТЫ ПРОТОКОЛА ПЕРВОЙ ЛИНИИ «ИНГИБИТОР ПРОТОННОЙ ПОМПЫ-КЛАРИТРОМИЦИН- АМОКСИЦИЛЛИН» ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI*

МАКАРЕНКО Е.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра терапии № 2 ФПКС и ПК*

Резюме. Целью исследования явилась оценка сравнительной эффективности нескольких эрадикационных протоколов первой линии «ингибитор протонной помпы-кларитромицин-амоксциллин» в условиях белорусского региона.

Обследовано и пролечено 153 больных *Helicobacter pylori*-ассоциированными гастродуоденальными язвами и хроническим гастритом в возрасте от 18 до 60 лет. До начала лечения и через 8 недель после проведения эрадикации осуществлялась фиброэзофагогастродуоденоскопия с забором гастробиоптатов для выявления *Helicobacter pylori* и оценки результатов эрадикации.

Использованы следующие протоколы эрадикационной терапии. Вариант I – однонедельная тройная терапия (41 больной): 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день. Вариант II – тройная терапия (37 больных) с теми же препаратами и дозами, но продолжительность лечения составляла 14 дней. Вариант III – однонедельная тройная терапия (35 больных) с теми же препаратами и дозами, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе. Вариант IV – однонедельная терапия (40 больных): 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день. При выборе схемы лечения каждому пациенту применялась рандомизация методом жребия. По результатам уреазного теста «ProntoDry» у пациентов, прошедших контроль после лечения при I варианте, лечение эрадикация произошла в 82,4%, при II варианте – в 96,8%, при III – в 93,8%, при IV – в 89,4% случаев.

Таким образом, протоколы первой линии (ингибитор протонной помпы - кларитромицин - амоксициллин) являются достаточно эффективными для использования в целях эрадикации *H. pylori* в условиях нашего региона. Наиболее высокий процент эрадикации (96,8%) получен при использовании протокола «омепразол-кларитромицин-амоксциллин» в течение 14 дней и с суточной дозой омепразола 80 мг в течение 7 дней (93,8%), однако указанная тенденция статистически недостоверна в сравнении с традиционной однонедельной терапией.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, ингибитор протонной помпы, кларитромицин, амоксициллин.

Abstract. The aim of this study was to estimate the efficacy of some protocols of eradication therapy of the first line «inhibitor proton pump-clarithromycin-amoxicillin» in patients with *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases in Belarusian region.

153 patients (aged 18-60) with *H. pylori*-associated peptic ulcer and chronic gastritis were randomized to receive the following therapy: I variant – one-week triple therapy (41 patients): omeprazole 20 mg b.d., clarithromycin 500 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d. for 7 days as standard first line eradication; II variant – triple therapy with analogous preparations and doses, but the continuance of treatment made up 14 days (37 patients); III variant – one-week triple therapy (35 patients), except omeprazole, which was used in a double dose; IV variant – one-week therapy (40 patients): rabeprazole 20 mg b.d., clarithromycin 500 mg b.d., amoxicillin 1000 b.d.

According to the results of rapid urease test «ProntoDry» the per protocol eradication rates were 82,4% for the I variant, 96,8% – for the II variant, 93,8% – for the III variant, 89,4% – for the IV variant.

Thus, protocols of the first line of eradication treatment (inhibitor proton pump-clarithromycin-amoxicillin) are effective enough to be used with the purpose of eradication of *H. pylori* in our region. The highest percentage of eradication (96,8%) was achieved when protocol «omeprazole-clarithromycin-amoxicillin» during 14 days and that with daily dose of omeprazole 80 mg during 7 days (93,8%) were used, however, the indicated tendency is not statistically reliable in comparison with traditional one-week therapy.

Согласно рекомендациям Маастрихтского Консенсуса-II 2000 г. к настоятельно рекомендуемым для проведения эрадикации микроорганизма *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) заболеваниям относятся язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка (в фазе обострения или ремиссии), осложненная язвенная болезнь, мальтома желудка, атрофический гастрит. Эрадикация *H. pylori* рекомендуется после резекции желудка по поводу рака, а также ближайшим родственникам больных раком желудка. Первая линия эрадикационной терапии включает одновременное применение в течение не менее 7 дней следующего протокола: ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартной дозировке 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день [1, 6]. При успешной эрадикации *H. pylori* у больных гастроуденальными язвами снижается количество рецидивов и осложнений заболевания [1, 2, 6]. В странах Восточной Европы нежелательно использовать метронидазол в схеме тройной эрадикационной терапии связи с возникшей устойчивостью *H. pylori* к этому препарату [1]. В связи с этим чаще применяется протокол «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» продолжительностью 7-14 дней [5, 11]. Помимо стандартных дозировок препаратов в эрадикационных схемах для повышения их эффективности рекомендуется использование ИПП в увеличенной дозе [Anagnostopoulos].

В успешности эрадикации определенное значение имеет уровень контаминации *H. pylori*, популяционные и географические особенности. До сих пор в рандомизированном исследовании в белорусской популяции не изучался эффект различных вариантов тройной терапии первой линии с вариацией длительности лечения и дозы ИПП.

Целью исследования явилась оценка сравнительной эффективности нескольких эрадикационных протоколов первой линии «ИПП-кларитромицин-амоксициллин» в условиях белорусского региона.

Адрес для корреспонденции: 210015, г. Витебск, ул. Ленина, д. 5/1, кв. 22, д.тел: 28-16-77. - Макаренко Е.В.

Методы

Обследовано и пролечено 153 больных *H. pylori*-ассоциированными гастроуденальными язвами и хроническим гастритом в возрасте от 18 до 60 лет. Тщательно соблюдались методические правила проведения эрадикации. Всем больным подробно объяснялись цель, задачи, возможные результаты и побочные эффекты эрадикационной терапии, создавалась мотивация проведения лечения.

До начала лечения и через 8 недель после проведения эрадикации осуществлялась фиброэзофагогастроуденоскопия с забором 6 гастробиоптатов (4 из антрума и 2 из тела желудка). Для морфологического исследования получали 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Два других биоптата из антрального отдела желудка использовали для диагностики инфекции *H. pylori* быстрым уреазным тестом и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При проведении морфологического исследования окраску производили гематоксилин-эозином, по Гимзе и альциановым синим. Для полимеразной цепной реакции использовали наборы фирмы «Литех» (Россия) и «Амплисенс» (Россия). Быстрый уреазный метод производили полуколичественными тест-системами «ProntoDry» фирмы «MIC» (Швейцария). В данном исследовании оценка эффективности эрадикации *H. pylori* производилась по результатам быстрого уреазного теста.

Резистентность *H. pylori* к макролидам оценивалась у 49 пациентов по наличию точечной мутации 23S субъединицы рибосомальной РНК *H. pylori*, определяемой ПЦР в гастробиоптате. Исследование производили наборами фирмы «Литех» (Россия).

Использованы следующие протоколы эрадикационной терапии. Вариант I представлял собой однонедельную тройную терапию: 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (ОКА-7), пролечен 41 больной. Вариант II – тройная терапия с теми же препаратами и дозами, но продолжительность лечения составляла 14 дней (ОКА-14), пролечено 37 больных. Вариант III – однонедельная

тройная терапия с теми же препаратами и дозами, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе (ООКА-7), пролечено 35 больных. Вариант IV – однедельная терапия: 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (РКА-7), пролечено 40 больных. При выборе схемы лечения каждому пациенту применялась рандомизация методом жребия. В качестве омепразола использовали «Зероцид», фирма «Sun», Индия; кларитромицин – «Кларикар», фирма «Pharmaceag», Иерусалим; рабепразол – «Париет», фирма «Janssen Pharmaceutica», Бельгия.

При оценке эффективности лечения основными анализируемыми показателями были: 1) Intention to treat (ИТТ), показывающий процентное отношение вылечившихся (избавившихся от хеликобактерной инфекции) пациентов к общему их количеству, начавших лечение; 2) Per protocol (РР), равный процентному отношению вылечившихся пациентов к числу тех из них, кто провел лечение в полном объеме в строгом соответствии с протоколом.

Для оценки различий численных величин применялся непараметрический критерий согласия χ^2 (хи-квадрат) для таблиц сопряженности (критерий Пирсона-Фишера).

Результаты и обсуждение

Результаты изучения эрадикации *H. pylori* приведены в таблице 1. По данным быстрого уреазного теста при использовании

классического протокола первой линии и его модификаций по показателю ИТТ эрадикация была достигнута в 68,6-85,7% случаев, РР – в 82,4-96,8%.

Приведенные результаты полностью соответствуют современным рандомизированным исследованиям, в которых после лечения контроль проводился дыхательным тестом с мочевиной, содержащей ^{13}C [2, 5]. Нами ранее был проведен метаанализ публикаций за 5 лет (1997–2002 г.г.), посвященных эффективности эрадикационной терапии 3226 больных при использовании схемы ОКА-7 в дозировках, рекомендуемых Маастрихтским Консенсусом-II. По результатам мета-анализа среднее значение величины эрадикации ИТТ составило 78,6%, РР – 83,2%. Полученные результаты существенно отличаются от результатов лечения в начале 90-х годов, когда эффективность эрадикации составляла 90-98% [1, 5].

По РР-результатам уреазного теста достоверных отличий между классическим вариантом тройной терапии ОКА-7 и аналогичными протоколами ОКА-14 ($\chi^2 = 2,17$; $p > 0,05$), ООКА-7 ($\chi^2 = 1,08$; $p > 0,05$), РКА-7 ($\chi^2 = 0,04$, $p > 0,05$) не было выявлено. Все перечисленные варианты были достаточно эффективны. В то же время при использовании протоколов ОКА-14 или ООКА-7 эрадикация *H. pylori* достигалась в большем проценте случаев.

Частота побочных эффектов (табл. 2) при проведении эрадикации разными протоколами по χ^2 достоверно не отличалась ($p > 0,05$).

Таблица 1

Результаты эрадикационной терапии

№ варианта	Схема	Количество больных		Частота эрадикации			
				ИТТ		РР	
		ИТТ	РР	Абс.	%	Абс.	%
I	ОКА-7	41	34	28	68,3	28	82,4
II	ОКА-14	37	31	30	81,1	30	96,8
III	ООКА-7	35	32	30	85,7	30	93,8
IV	РКА-7	40	38	34	85,0	34	89,4

Примечание: Абс. – абсолютное количество больных, у кого произошла эрадикация; % – то же в процентах.

Таблица 2

Частота побочных эффектов и отмены препаратов при проведении эрадикации

№ варианта	Схема	Количество больных		
		Всего в группе	С побочными реакциями	% частоты побочных эффектов
I	ОКА-7	41	15	36,6
II	ОКА-14	37	16	43,2
III	ООКА-7	35	16	45,7
IV	РКА-7	40	17	42,5

Большинство появившихся симптомов были легкими, отмечались, как правило, в первые 1-3 дня от начала лечения и не требовали его прекращения. Наиболее частые побочные реакции – легкая тошнота, сухость и горечь во рту (табл.3).

Выявление резистентности *H. pylori* к макролидам по точечной мутации 23S субъединицы рибосомальной РНК *H. pylori* установило мутацию, т.е. отсутствие чувствительности к антибиотику, у 1 пациента из 49 (2,0%). По мере более широкого использования макролидов в регионе частота резистентности микроорганизма к кларитромицину будет возрастать до 20% и более, что уже не раз демонстрировалось в Западной Европе [2].

Целесообразность значительного снижения секреторной функции желудка при использовании тройной эрадикации первой линии

очевидна [7]. Кларитромицин и амоксициллин оказывают антибактериальный эффект при понижении внутрижелудочной кислотопродукции. Так, при pH=5,5 для кларитромицина MIC₅₀ составляет 0,25 мг/л, а при pH=6 – 0,06 мг/л [9]. Возможность использования удвоенной дозы ИПП в протоколе не вызывает существенных сомнений. Помимо стандартной дозы омепразола (20 мг 2 раза в день) в эрадикационных схемах рекомендуется использование указанного препарата в разовой дозе 40 мг при двукратном или даже трехкратном приеме в случае применения двойной терапии [10, 12]. Указанные препараты хорошо переносятся больными, не вызывают существенных побочных реакций и рекомендованы Фармкомитетом Российской Академии медицинских наук [3]. Общепринятая дозировка омепразола может многократно превышать, напри-

Таблица 3

Частота побочных эффектов эрадикационной терапии (в %)

Симптомы	Схемы лечения			
	ОКА-7	ОКА-14	ООКА-7	РКА-7
Тошнота	12,5	9,7	6,1	5,6
Горечь во рту	12,5	22,6	24,2	22,2
Сухость во рту	6,2	6,5	9,1	16,7
Нарушение вкуса	3,1	3,2	3,0	0
Понос или послабление стула	18,8	12,9	21,2	19,4
Боли в животе	3,1	0	6,1	0
Головокружение	3,1	3,2	0	0
Вагинальный кандидоз	3,1	3,2	3,0	13,9

мер, при синдроме Золлингера-Эллисона. Прием омепразола даже в дозе 400 мг не вызывал заметных побочных эффектов [4]. Известен западноевропейский стандарт лечения гастродуоденального кровотечения, когда внутривенно болюсом вводят 80 мг омепразола однократно с последующим в течение 72 часов медленным внутривенным введением 192 мг препарата в сутки [8]. Следовательно, увеличение дозы омепразола в схемах эрадикации не противоречит современным рекомендациям.

Таким образом, протоколы первой линии (ИПП - кларитромицин - амоксициллин) являются достаточно эффективными для использования в целях проведения эрадикации *H. pylori* в условиях нашего региона. Наиболее высокий процент эрадикации продемонстрировали варианты лечения продолжительностью 14 дней и с использованием суточной дозы омепразола 80 мг в два приема в течение 7 дней. Протокол эрадикации с удвоенной дозой омепразола по эффективности сопоставим с двухнедельной терапией, однако повышает приверженность к лечению, так как продолжительность курса вдвое короче.

Выводы

1. Протоколы эрадикации *Helicobacter pylori* первой линии «ингибитор протонной помпы-кларитромицин-амоксициллин» эффективны для использования в условиях нашего региона. Наиболее высокий процент эрадикации (96,8%) получен при использовании протокола «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» в течение 14 дней и с суточной дозой омепразола 80 мг в течение 7 дней (93,8%), однако указанная тенденция статистически недостоверна в сравнении с традиционной однонедельной схемой.

2. Резистентность *Helicobacter pylori* к кларитромицину, выявляемая по данным молекулярно-генетического анализа мутации микроорганизма, встречается у больных гастродуоденальными язвами и хроническим гастритом Витебской области достаточно редко – в 2,0% случаев.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Исаков В.А., Лапина Т.Л. Какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, нужны в России? Анализ основных положений Маастрихтского соглашения-2. / Библиотека последипломного образования. – М., 2000. – 28 с.
2. Исаков В.А., Доморадский И.В. Хеликобактериоз. – М.: ИД Медпрактика, 2003. – 412 с.
3. Омепразол / Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2002. – С. 3-221.
4. Омепразол / Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2004. – С. 3-574-575.
5. Пиманов С.И., Попов С.А., Макаренко Е.В. Метаанализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксициллин» // Consilium Medicum. – 2003. – Прилож., вып. № 2. – С. 11-13.
6. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report / P.Malfertheiner, F.Megraud, C.O'Morain et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 167-180.
7. Esomeprazole versus Omeprazole for the Eradication of *Helicobacter pylori* Infection Results of a Randomized Controlled Study/ G.K.Anagnostopoulos, S.Tsiakos, G.Margantinis, P.Kostopoulos, D.Arvanitidis // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 38. – P. 503-506.
8. McCarthy D. Management of bleeding peptic ulcer: Current status of intravenous proton pump inhibitors. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 18. – P. 67-72.
9. Megraud F., Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection / // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 1333-1343.
10. Miehlke S. Treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin-prospective, randomized trial comparing 7-day rfabutin-based triple therapy with high-dose omeprasole/amoxicillin dual therapy // Gut. – 2002. – 51(Suppl. III). – A. 212.
11. Qasim A., O'Morain C.A. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 24-30.
12. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up / H.R.Koelz, R.Arnold, M.Stolte et al. // Gut. – 2003. – Vol. 52. – P. 40-46.

Поступила 05.07.2005 г.

Принята в печать 26.09.2005 г.